

## Revue générale

# Atteintes oculaires chez le diabétique à l'exception de la RD et de l'OMD : le point de vue du diabétologue

**RÉSUMÉ :** L'impact du diabète dans la survenue ou l'aggravation des maladies oculaires a fait l'objet de nombreuses études. Pour certaines, le lien entre la pathologie oculaire et le diabète est largement établi alors que, pour d'autres, les effets du diabète restent marginaux ou à démontrer. D'autre part, les travaux évaluant le bénéfice du contrôle glycémique sont rares. Si certains suggèrent qu'il permet d'améliorer le pronostic visuel, voire de prévenir la survenue de l'atteinte oculaire, d'autres sont plus mesurés. En l'absence d'essais contrôlés de durée prolongée menés sur de larges effectifs, le débat reste ouvert. Mais il ne doit en aucun cas occulter l'importance de contrôler au mieux le diabète chez tous nos patients diabétiques et ce, quelle que soit la pathologie oculaire concernée.



**S. FELDMAN-BILLARD**  
Service de Médecine interne,  
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Si l'amélioration de la prise en charge du diabète de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) offre une espérance de vie plus longue aux patients diabétiques, elle leur donne aussi "le temps" de développer des complications rétinienne spécifiques du diabète : rétinopathie diabétique (RD), œdème maculaire diabétique (OMD) ou d'autres maladies oculaires. Certaines sont induites ou favorisées par le diabète et imposent un contrôle glycémique optimal. D'autres sont liées à l'âge et la fréquence élevée de certaines maladies oculaires dans la population générale peut aussi expliquer leur existence chez le patient diabétique, sans qu'aucun lien direct avec le diabète ne soit clairement démontré [1].

Nous aborderons successivement ces différentes atteintes oculaires (cataracte, glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge, paralysie oculomotrice, occlusion vasculaire, neuropathie optique ischémique antérieure aiguë...) à l'exception de la RD et de l'OMD, déjà traités dans un précédent article. Pour chacune d'entre elles, nous analyserons,

au regard des dernières données de la littérature, l'impact du diabète et du contrôle glycémique sur leur survenue ou leur aggravation.

### Atteinte du cristallin

#### 1. Cataracte "chronique"

Le diabète constitue un facteur de risque de cataracte, indépendamment de l'existence des autres facteurs de risque classiques. En effet, elle est plus fréquente et de survenue plus précoce chez le patient diabétique que non diabétique. En témoigne l'association entre diabète et prévalence ou incidence des cataractes – principalement sous-capsulaires postérieures et corticales – dans les études de population [2]. Le risque de cataracte augmente également avec la durée du diabète et la sévérité de l'hyperglycémie, tandis qu'un contrôle glycémique intensif réduit la nécessité d'une chirurgie de cataracte. Dans l'étude UKPDS, chaque diminution de 1 % du taux d'HbA1c s'accompagnait d'une réduction de chirurgie de

## I Revues générales

cataracte de 19 % [3]. Des résultats similaires ont été constatés dans l'étude ACCORD, où une réduction de la nécessité d'une chirurgie de cataracte de 11 % était observée chez les patients sous contrôle glycémique strict vs conventionnel [4].

Enfin, alors que plus d'un quart des patients opérés de cataracte ont un diabète connu [5], elle peut aussi le révéler. En effet, dans une étude menée chez des patients opérés de cataracte avant l'âge de 65 ans et non diabétiques connus, 9 % avaient un taux d'HbA1c  $\geq$  6,5 % et un tiers (34 %) un taux compris entre 6,0 et 6,4 %, correspondant à un "pré-diabète" [6]. Rappelons aussi l'importance de contrôler le diabète en période péri-opératoire pour limiter au maximum la survenue ou l'aggravation post-opératoire d'une RD ou d'un OMD et le risque infectieux.

### 2. Cataracte "aiguë"

La cataracte "aiguë" et son aspect particulier en "flocons de neige" est exceptionnelle. Elle survient dans un contexte d'hyperglycémie majeure où le taux d'HbA1c dépasse souvent 14 %. Observée essentiellement chez le jeune patient DT1, elle se développe rapidement dans les semaines suivant le diagnostic du diabète ou la mise en route du traitement hypoglycémiant [7]. Elle peut être aussi révélatrice d'un diabète.

### 3. Modifications de l'indice de réfraction du cristallin

Le cristallin peut aussi être le siège de modifications biométriques, en lien avec des grandes variations glycémiques au cours desquelles les patients diabétiques déclarent volontiers un flou visuel. Décrits après initiation du traitement hypoglycémiant ou rééquilibrage glycémique chez un patient au diabète très déséquilibré (HbA1c > 12 %), ces troubles visuels sont liés à des changements de réfraction de type hypermétropisation ou myopisation [8]. Plus précisément, alors que le glucose pénètre librement

dans le cristallin *via* l'humeur aqueuse, une hyperglycémie majeure conduit à une absorption excessive de glucose dans le cristallin. L'activation de la voie de l'aldose réductase induit alors une accumulation intracellulaire de sorbitol suivie d'un gonflement lenticulaire, générant un décalage myopique. À l'inverse, une réduction importante de la concentration de glucose dans l'humeur aqueuse entraîne une diminution de l'indice de réfraction du cristallin, conduisant à un changement sur un versant plutôt hypermétropique. Ainsi, il n'est pas recommandé de prescrire des verres correcteurs pendant ces périodes de grandes variations glycémiques. Ces modifications étant transitoires, il faut attendre le retour à la réfraction antérieure, obtenu en général en quelques jours à semaines après la stabilisation glycémique.

En revanche, les variations glycémiques observées dans la "vraie vie" ne sont pas associées à des modifications de la réfraction. En témoignent les résultats d'une étude comparant les changements réfractifs à intervalle de 2 heures durant 12 heures aux fluctuations glycémiques chez 20 patients DT1 (HbA1c : 8,7 %) et 21 DT2 (HbA1c : 7,6 %). Bien que des variations glycémiques significatives aient été enregistrées durant l'étude, seuls des changements d'importance marginale des paramètres oculaires biométriques ont été observés [9]. Enfin, ces troubles réfractifs peuvent s'intriquer avec des modifications de l'épaisseur rétinienne en cas d'œdème maculaire associé, qui "hypermétropisera" l'œil en réduisant artificiellement sa longueur axiale.

## ■ Atteinte de la surface oculaire

### 1. Fragilité cornéenne et atteinte neuropathique

L'épithélium cornéen des patients diabétiques est fragile et des érosions cornéennes ou des ulcérations sont fréquemment rapportées. En outre, l'atteinte neuropathique du diabète peut entraîner

une hypoesthésie cornéenne, elle-même corrélée à la sévérité de la RD [10]. Des ulcères neurotrophiques associés à une morbidité visuelle importante peuvent apparaître. Ces facteurs exposent ces patients au risque de kératite microbienne. Une vigilance particulière s'impose donc chez les patients diabétiques porteurs de lentilles de contact.

### 2. Syndrome sec

Plusieurs travaux attestent d'une prévalence plus élevée de sécheresse oculaire chez les patients diabétiques comparée à celle observée dans la population normale. Ainsi, dans une étude cas témoins comparant 120 patients diabétiques à 120 témoins appariés, 38 % des patients diabétiques avaient les yeux secs (sécheresse oculaire évaluée par le test de Schirmer), soit une prévalence plus élevée que celle observée chez les témoins ( $p = 0,02$ ) [11].

Dans une autre étude, 238 (18 %) des 1 360 patients DT2 inclus présentaient une sécheresse oculaire confirmée cliniquement vs 6 % des contrôles non diabétiques ( $p < 0,001$ ) [12]. En outre, les patients au contrôle glycémique précaire dans cette étude étaient plus susceptibles de présenter une sécheresse oculaire, suggérant une corrélation entre sécheresse oculaire et contrôle glycémique. Enfin, chez des patients aux yeux secs et ayant bénéficié d'une imagerie de leurs paupières, la moitié (52 %) des glandes de Meibomius des 60 patients diabétiques avait disparu contre seulement 11 % de celles des 60 témoins ( $p < 0,0001$ ). Cette perte glandulaire était, en outre, corrélée au taux d'HbA1c, offrant un argument supplémentaire pour convaincre les nombreux patients diabétiques se plaignant de sécheresse oculaire de contrôler au mieux leur diabète.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette forte prévalence de sécheresse oculaire chez le patient diabétique. Citons l'instabilité du film lacrymal, la diminution de la sensibilité

cornéenne par atteinte neuropathique ou l'atteinte de la glande lacrymale (vasculaire et neuropathique).

## ■ Atteinte infectieuse

### 1. Infections oculaires (conjonctivite, kératite...)

Il est aujourd'hui clairement établi que les personnes diabétiques sont plus susceptibles de développer une infection (fonction immunitaire altérée), tandis qu'un contrôle glycémique optimal réduit le risque de complications infectieuses, notamment en période postopératoire. Pour autant, seule une incidence accrue de conjonctivite a été observée chez les 3 273 patients DT1 (OR : 1,61 ; IC 95 % : 1,38-1,88 ;  $p < 0,0001$ ) ou les 45 311 DT2 (OR : 1,11 ; IC 95 % : 1,06-1,16 ;  $p < 0,0001$ ) [13] com-

parés aux 938 440 sujets non diabétiques d'une étude menée au Royaume-Uni. Aucune association n'était en revanche rapportée entre diabète et blépharite, orgelet, chalazion, cellulite périorbitaire, kératite, kératoconjonctivite, infection des glandes lacrymales ou endophtalmie. Mais, bien qu'aucune preuve de l'influence du contrôle glycémique sur l'incidence des infections oculaires ne soit apportée par cette étude, menée pourtant à très grande échelle, la vigilance doit rester de mise.

### 2. Endophtalmie après injection intravitréenne

Alors que des études anciennes suggéraient un risque majoré d'endophtalmie chez le patient diabétique, une très large étude de cohorte menée en France récemment chez plus de 250 000 patients ayant bénéficié d'environ 1,8 million

d'injections intravitréennes (IVT) apporte des données rassurantes. En effet, le risque d'endophtalmie après IVT n'était pas augmenté en cas de diabète ni selon le type de diabète [14]. Ces résultats ne remettent pas, bien entendu, en question la nécessité de maintenir un contrôle glycémique optimal durant le traitement par IVT pour assurer la meilleure efficacité du traitement.

## ■ Glaucomes

### 1. Glaucome primitif à angle ouvert

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné la relation entre diabète et risque de glaucome primitif à angle ouvert (GPAO). Bien que le diabète et le GPAO partagent des facteurs de risque communs et des similitudes physiopathologiques, leur association

## I Revues générales

demeure controversée. Certaines études établissent un lien entre diabète et prévalence du GPAO alors que d'autres ne montrent pas d'association significative.

Dans ce contexte, la méta-analyse récente regroupant 47 études et près de 3 millions d'individus parmi 16 pays apporte son lot d'informations précieuses, mais son interprétation doit rester prudente, une grande hétérogénéité étant notée parmi les études. Cette analyse retrouvait un risque relatif de 1,48 (IC 95 % : 1,29-1,71) pour l'association entre diabète et glaucome sous toutes ses formes cliniques, risque réduit à 1,23 (IC 95 % : 1,04-1,45) pour l'association spécifique entre diabète et GPAO [15]. La durée du diabète était aussi identifiée comme facteur de risque de glaucome, celui-ci augmentant de 5 % (IC 95 % : 1-9) par année de diabète. En outre, une augmentation de 10 mg/dL de la glycémie à jeun était associée à une hausse de 0,09 mmHg de la pression intraoculaire [15].

Contrastant avec ces résultats en demi-teinte, deux études récentes menées sur de vastes cohortes coréennes retrouvent cependant une prévalence plus élevée de GPAO chez les patients diabétiques. Dans la première étude, 3,3 % des 12 657 patients diabétiques développaient un GPAO vs 1,9 % des 63 285 patients non diabétiques ( $p < 0,0001$ ) après un suivi de 11 ans. Le risque de GPAO chez les patients diabétiques dans cette étude était augmenté de 80 % (HR : 1,80 ; IC 95 % : 1,58-2,04) après ajustement sur les principaux facteurs confondants (âge, sexe...) [16], mais seulement de façon marginale (19 %) dans la seconde étude (HR : 1,19 ; IC 95 % : 1,09-1,30) [17]. Ces divergences sont probablement liées à la population étudiée, à la taille de l'échantillon, aux variations des critères de diagnostic et des méthodes de définition du glaucome et du diabète.

En dépit de ces limites méthodologiques, il n'en reste pas moins que le GPAO doit être dépisté chez nos patients dia-

bétiques, d'autant plus s'il existe des antécédents familiaux de GPAO et de façon attentive chez ceux traités préalablement par panphotocoagulation rétinienne, où les paramètres de surveillance du glaucome peuvent s'avérer difficile à interpréter. Par ailleurs, la réduction dose-dépendante du risque de GPAO observée sous metformine, dont le mécanisme d'action repose sur une amélioration de la sensibilité à l'insuline, plaide pour un rôle éventuel de la résistance à l'insuline dans la survenue du GPAO [18]. Enfin, soulignons qu'aucune étude n'a précisément évalué le bénéfice éventuel du contrôle glycémique sur le risque de GPAO.

### 2. Glaucome aigu par fermeture de l'angle

Le glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA) ne semble pas plus fréquent chez le patient diabétique que dans la population générale, sauf peut-être en cas d'hyperhydratation du cristallin lors d'une hyperglycémie majeure. Seule une étude taïwanaise comparant les données de 3 322 sujets atteints de GAFA à celles de patients non atteints de glaucome a constaté une augmentation modeste du risque de GAFA uniquement chez les hommes diabétiques (OR : 1,19 ; IC 95 % : 1,00-1,40) comparés aux sujets non diabétiques [19]. La cataracte étant le facteur de risque majeur de GAFA, l'association entre diabète et GAFA pourrait être attribuée à la forte prévalence de cataracte chez les patients diabétiques.

### 3. Glaucome néovasculaire

Quant au glaucome néovasculaire (GNV), sa fréquence est indiscutablement augmentée chez le patient diabétique, un GNV pouvant compliquer une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) ou une occlusion veineuse rétinienne (OVR) dont les formes ischémiques sévères sont fréquemment observées chez le patient diabétique. Par ailleurs, un GNV peut être la conséquence d'une

ischémie du globe oculaire sur sténose carotidienne dont le classique syndrome d'ischémie oculaire (SIO) en représente un exemple et au cours duquel le diabète est souvent présent (56 % des patients d'une série) [20].

## Atteinte neuro-ophtalmologique

### 1. Neuropathie ischémique antérieure aiguë

Un diabète est retrouvé chez 25 % des patients présentant une neuropathie ischémique antérieure aiguë (NOIAA) non artéritique, correspondant à une atteinte ischémique de la tête du nerf optique non due à la maladie de Horton [21]. En outre, le diabète augmente le risque de NOIAA de 60 % (OR : 1,64 ; IC 95 % : 1,17-2,30) dans une méta-analyse regroupant 2 096 patients issus de 12 études cas contrôles [22], le plaçant comme facteur de risque de NOIAA. Même si un facteur anatomique (papille "à risque" de petite taille et pleine souvent constatée dans l'œil controlatéral) prédispose à cette atteinte et qu'aucun traitement curatif n'est démontré à ce jour, la correction de l'ensemble des facteurs de risque vasculaire dont le diabète est impérative chez ces patients à haut risque vasculaire.

### 2. Papillopathie diabétique

La papillopathie diabétique est une affection rare, retrouvée chez seulement 1 % des 3 235 patients DT2 d'une étude rétrospective [23]. Elle se manifeste par un œdème papillaire uni- ou bilatéral au retentissement fonctionnel souvent discret. Chez les jeunes patients DT1, son évolution est souvent décrite comme favorable. Mais, dans certains cas, elle peut être responsable de séquelles fonctionnelles importantes, notamment en cas de grand déséquilibre glycémique. Une amélioration rapide et profonde de la glycémie précédant son apparition a

aussi été rapportée, suggérant un impact des grandes variations glycémiques dans la survenue de cette atteinte oculaire [24]. Chez les patients DT2, son évolution peut être plus péjorative, notamment si elle est associée à une RD [23]. Enfin, certains l'ont apparenté à une NOIAA non artérielle, une petite papille étant souvent observée dans l'œil controlatéral en cas d'œdème papillaire unilatéral [24].

### 3. Paralysie oculomotrice

Des paralysies oculomotrices (POM) peuvent survenir chez le patient diabétique. Leur fréquence a été estimée à 0,40 % parmi une population hospitalière de 6 765 sujets diabétiques [25]. Secondaires à une neuropathie diabétique, elles peuvent atteindre les 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> paires crâniennes et se manifestent par une diplopie binoculaire sans anomalie pupillaire. Les POM apparaissent souvent dans un contexte de déséquilibre du diabète. Elles peuvent aussi révéler le diabète, imposant la mesure d'une glycémie devant toute apparition de POM : le diabète est la cause de 25 à 30 % des POM chez des sujets de plus de 45 ans. En outre, la survenue d'une POM isolée de la 6<sup>e</sup> paire crânienne était 5 fois plus fréquente chez le patient diabétique que non diabétique dans une étude rétrospective (24 vs 5 %, respectivement ; OR : 5,59 ; IC 95 % : 1,79-17,4) [26].

La récupération est habituelle en quelques semaines ou mois sans séquelle, aidée par la prise en charge des facteurs systémiques, au premier rang desquels le contrôle glycémique mais aussi les autres facteurs de risque vasculaire, un des mécanismes incriminés étant une micro-occlusion vasculaire. Les récurrences sont toujours possibles et probablement favorisées par des déséquilibres glycémiques récurrents. L'association d'anomalies pupillaires ou d'autres troubles neurologiques doit faire rechercher une cause compressive (bilan neuroradiologique), le diabète restant un diagnostic d'élimination.

## POINTS FORTS

- La cataracte est fréquente et de survenue précoce chez le patient diabétique, tandis que la cataracte "métabolique" aiguë est exceptionnelle.
- Une paralysie oculomotrice, secondaire à une mononévrite diabétique, peut survenir chez le patient diabétique. Sa guérison est facilitée par l'amélioration du contrôle glycémique.
- Le diabète intervient en tant que facteur de risque dans la survenue de pathologies vasculaires oculaires (NOIAA, OAR, OVR...) et justifie d'être contrôlé au même titre que les autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, tabagisme...).
- Le diabète augmente de façon marginale le risque de GPAO et ne majore pas celui de DMLA.
- La cornée du patient diabétique est fragile et peut être le siège d'une atteinte neuropathique (hypoesthésie) imposant aux patients diabétiques porteurs de lentilles de contact d'être vigilants. Le syndrome sec est fréquent chez le patient diabétique et son risque majoré en cas d'hyperglycémie.
- De très grandes variations glycémiques peuvent s'accompagner de troubles de la réfraction. La prescription de verres correcteurs n'est pas recommandée pendant cette période.

### Atteinte rétinienne hors RD et OMD

#### 1. Occlusion veineuse rétinienne

L'impact du diabète dans la survenue d'une OVR est discuté dans la littérature et semble faible au regard des autres facteurs de risque (hypertension artérielle [HTA], glaucome...). Une méta-analyse incluant 38 études publiées entre 1985 et 2019 regroupant 14 654 cas et plus de 2 millions de témoins a retrouvé une association significative entre diabète et risque d'OVR (OR : 1,68 ; IC 95 % : 1,43-1,99), suggérant que le diabète serait un facteur de risque d'OVR [27]. Mais, seul le risque d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) était significativement majoré par le diabète (OR : 1,98 ; IC 95 % : 1,29-3,03), celui d'occlusion d'une branche de la veine centrale de la rétine (OBVCR) ne l'étant pas (OR : 1,22 ; IC 95 % : 0,95-1,56). En outre, les études publiées après 2010 uniquement retrou-

vaient cette association (OR : 2,07 ; IC 95 % : 1,67-2,58), peut-être parce que ces études récentes reposaient sur une méthodologie plus précise.

En revanche, le diabète était associé de façon concordante dans plusieurs études à la sévérité de l'OVR. Les patients diabétiques, notamment DT1, seraient ainsi plus susceptibles de développer des formes graves avec néovaisseaux et de nécessiter un traitement par laser, comparés aux patients non diabétiques [28]. Le diabète serait aussi un facteur de mauvais pronostic visuel à 6 mois chez des patients jeunes (< 50 ans) atteints d'OVR dans une étude, ouvrant la discussion à des traitements plus agressifs chez eux [29].

#### 2. Occlusion artérielle rétinienne

Le risque d'occlusion artérielle rétinienne (OAR) apparaît augmenté chez le patient diabétique. Dans

## I Revues générales

une étude rétrospective comparant 241 196 patients diabétiques à des témoins non diabétiques appariés sur l'âge et le sexe et issus d'une base de données taïwanaise, le risque de développer une OAR était multiplié par 2 (2,11 ; IC 95 % : 1,71-2,59) chez le patient diabétique après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels [30]. Néanmoins, l'absence de données glycémiques dans cette étude ne permet pas d'analyser l'influence du contrôle glycémique sur le risque d'OAR.

### 3. Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Les études en population générale ne montrent pas de risque accru de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez les patients diabétiques. Cependant, la DMLA concerne volontiers des patients très âgés (75-80 ans), une tranche d'âge à laquelle les patients diabétiques n'accèdent pas toujours compte tenu de leurs comorbidités associées. Néanmoins, l'incidence de la DMLA non exsudative ( $p = 0,108$ ) ou exsudative ( $p = 0,023$ ) était similaire chez les patients diabétiques ou non dans une étude rétrospective taïwanaise menée à grande échelle (plus de 50 000 patients diabétiques appariés à 50 000 non diabétiques) [31].

Le risque de DMLA était même réduit de moitié chez le patient diabétique dans 2 autres études. La première étude rétrospective menée au Royaume-Uni a inclus plus de 40 000 patients avec des formes précoces à modérées de DMLA. Tandis que l'âge, le sexe féminin et les maladies cardiovasculaires augmentaient le risque de progression vers une forme avancée de DMLA, le diabète était au contraire associé à une diminution de moitié du taux de progression vers une DMLA sévère (HR : 0,45) en analyse multivariée [32]. La survenue d'une DMLA était aussi réduite de 44 % (OR : 0,56 ; IC 95 % : 0,40-0,77 ;  $p < 0,001$ ) dans la deuxième étude menée sur une population russe [33].

Il est intéressant de mettre en perspective ces résultats avec ceux de deux études évoquant le bénéfice d'un traitement par metformine dans la réduction du risque de DMLA observé chez le patient diabétique [34, 35]. Dans la première étude rétrospective fondée sur les données de l'assurance maladie taïwanaise de 2001 à 2013, parmi les 68 205 sujets DT2 inclus, ceux traités par metformine ( $n = 45 524$ ) avaient un risque réduit de moitié de développer une DMLA (HR ajusté : 0,57 ; IC 95 % : 0,52-0,63) comparés aux 22 681 sujets n'en utilisant pas [34]. En outre, plus le traitement par metformine était de longue durée, plus le risque était réduit. Des résultats du même ordre ont été observés dans une seconde étude rétrospective menée en Floride où les patients sous metformine développaient plus rarement une DMLA (OR ajusté : 0,58 ; IC 95 % : 0,43-0,79) [35]. Il ne s'agit que de résultats préliminaires mais ils méritent en tout cas d'être confirmés et approfondis.

Par ailleurs, le risque de DMLA chez des patients déjà atteints de RD est plus discuté dans la littérature. Ce risque était multiplié par 3 à 4 dans une étude [31] mais réduit d'un tiers dans une autre (OR : 0,34 ; IC 95 % : 0,14-0,82 ;  $p = 0,02$ ) [33]. Cette discordance pourrait s'expliquer par les similitudes cliniques entre les formes évoluées de RD et de DMLA, compliquant leur diagnostic respectif.

### 4. Rétinopathie hypertensive

L'HTA est plus fréquente chez les patients diabétiques, notamment DT2, que dans la population générale. La coexistence d'une rétinopathie hypertensive et d'une RD chez le patient diabétique doit ainsi être évoquée, même si leurs signes spécifiques peuvent être difficiles à reconnaître car intriqués. Des signes évocateurs d'atteinte rétinienne liée à l'HTA imposent la recherche d'un déséquilibre tensionnel. Si celui-ci n'est pas évident, des mesures répétées doivent être organisées en dehors du cabinet médical, soit

par automesure au domicile du patient, soit par Holter durant 24 h (MAPA), cette dernière méthode offrant l'avantage d'évaluer le profil tensionnel nocturne. Une atteinte des organes cibles (rein, cœur, cerveau) sera recherchée parallèlement à l'instauration rapide d'un traitement antihypertenseur et/ou à son adaptation. Les autres facteurs de risque vasculaire seront aussi contrôlés, dont le diabète, d'autant plus que coexiste une RD au cours de laquelle l'impact délétère de l'hyperglycémie et de l'HTA n'est plus à démontrer.

## Atteinte oculaire s'intégrant dans des maladies syndromiques

### 1. Syndrome de Wolfram

Le syndrome de Wolfram (WFS) est une affection autosomique récessive dont la prévalence est estimée à 1/700 000. Il est aussi connu sous la dénomination DIDMOAD (*Diabetes Insipidus – Diabetes Mellitus – Optic Atrophy – Deafness*). La maladie débute en général dans la première décennie de vie par un diabète sucré (100 %), suivi d'une atrophie optique bilatérale (100 %), d'un diabète insipide (73 %) et d'une surdité neurosensorielle (62 %), et chez certains patients de signes neurologiques (62 %) ou urinaires (58 %) [36]. Deux gènes ont été identifiés : principalement *WFS1* (4p16.1), codant pour la wolframine, protéine localisée dans le réticulum endoplasmique, et, plus rarement dans quelques familles, *CISD2* (4q24), localisé dans le réticulum endoplasmique et la mitochondrie. Les patients présentent une perte de la vision des couleurs et une baisse progressive d'acuité visuelle allant jusqu'à la cécité. Toutefois, en dépit d'un contrôle glycémique souvent précaire, les patients WFS développent plus rarement des formes sévères de RD que les patients DT1 à durée égale de diabète.

Enfin, l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT a été suggérée comme un marqueur

de progression de la maladie dans une étude au très faible effectif. L'épaisseur rétinienne était ainsi plus faible chez les 10 patients atteints de WFS comparée à celle mesurée chez des patients DT1 ou non diabétiques et surtout inversement corrélée à la durée du diabète ( $p < 0,001$ ) [37].

## 2. Diabète mitochondrial

Différents syndromes associant un diabète sucré sont secondaires à des anomalies du génome mitochondrial. Le plus fréquent et le mieux décrit est le MIDD ou *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*. Il est lié à une mutation ponctuelle par substitution A-G en position 3243 de l'ADN mitochondrial dans sa forme la plus habituelle. Sa fréquence varie selon les populations étudiées, plus élevée chez les patients diabétiques d'origine asiatique, notamment japonaise (0,9 à 5,9 %), que caucasienne (0,13 à 0,4 %) [38]. Le diabète de transmission maternelle avec un poids sensiblement normal est associé à une surdité dans 90 % des cas.

La fréquence de la dystrophie maculaire varie selon les études, de 13 % dans la série japonaise à 86 % dans la série française [38]. Elle se caractérise par la présence de dépôts pigmentés sous-rétiniens disposés en réseau dans la région maculaire et autour de la papille, associés à des altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire au niveau du pôle postérieur. L'acuité visuelle est le plus souvent normale mais, dans certains cas plus sévères, elle peut évoluer vers une atrophie maculaire et une perte visuelle.

Enfin, chez les patients atteints de MIDD, une RD (8 % dans la série française après 12 ans en moyenne de diabète et un taux d'HbA1c à 7,5 %) serait plus rarement observée lorsqu'existe déjà une dystrophie maculaire, suggérant que les anomalies rétinienne spécifiques du MIDD auraient un rôle protecteur [38]. En effet, dans la série japonaise où seuls

13 % des patients avaient une dystrophie maculaire diagnostiquée, la RD était plus prévalente et concernait la moitié des patients.

## Conclusion

L'analyse de ces données issues de la littérature nous éclaire sur l'impact du diabète et des variations glycémiques sur les diverses atteintes oculaires de nos patients diabétiques, dont le nombre ne cesse de croître. Notre collaboration ne doit ainsi pas s'arrêter à la prise en charge des patients atteints de RD ou d'OMD. Elle se doit d'être élargie aux pathologies oculaires pour tant non spécifiques du diabète mais pour lesquelles notre contribution respective offre une valeur ajoutée incontestable.

Plusieurs groupes de pathologies oculaires se dégagent de cette analyse. Le premier concerne celles directement liées à l'hyperglycémie (cataracte, POM...) où il est possible d'affirmer qu'un contrôle glycémique optimal réduit leur survenue. Le deuxième correspond à ces pathologies (troubles réfractifs, papillopathie...) où les grandes variations glycémiques jouent un rôle indéniable. Or, l'adhérence thérapeutique, pierre angulaire de la prise en charge, réduit cette variabilité glycémique, déjà incriminée dans l'aggravation de la RD. Le troisième groupe associe les pathologies oculaires à tropisme vasculaire (NOIAA, occlusion rétinienne) dont le diabète est un facteur aggravant au même titre que l'HTA, le tabagisme, l'obésité... En outre, les signes de certaines pathologies oculaires, intriqués avec ceux de la RD, imposent une vigilance particulière.

Enfin, les études suggérant un bénéfice de la metformine, traitement de première intention chez le DT2, sur le risque de GPAO ou de DMLA offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Elles méritent toute notre attention et justifient d'études complémentaires à grande échelle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. JEGANATHAN VS, WANG JJ, WONG TY. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2008;31:1905-1912.
2. DELCOURT C, CRISTOL JP, TESSIER F *et al*. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Am J Epidemiol*, 2000;151:497-504.
3. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HAW *et al*. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000;321:405-412.
4. ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T, BANERJI MA *et al*. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 2010;376:419-430.
5. THILEN SR, TREGGIARI MM, LANGE JM *et al*. Preoperative consultations for medicare patients undergoing cataract surgery *JAMA Intern Med*, 2014;174:380-388.
6. FELDMAN-BILLARD S, SEDIRA N, BOELLE PY *et al*. High prevalence of undiagnosed diabetes and high risk for diabetes using HbA1c criteria in middle-aged patients undergoing cataract surgery *Diabetes Metab*, 2013;39:271-275.
7. SHARMA P, VASAVADA AR. Acute transient bilateral diabetic posterior subcapsular cataracts. *J Cataract Refract Surg*, 2001;27:789-794.
8. KAŠTELAN S, GVEROVIĆ-ANTUNICA A, PELČIĆ G *et al*. Refractive changes associated with diabetes mellitus. *Semin Ophthalmol*, 2018;33:838-845.
9. HUNTJENS B, CHARMAN WN, WORKMAN H *et al*. Short-term stability in refractive status despite large fluctuations in glucose levels in diabetes mellitus type 1 and 2. *PLoS One*, 2012;7:e52947.
10. GAO Y. Ocular surface changes in type II diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2015;8:358-364.
11. DE FREITAS GR, FERRAZ GAM, GEHLEN M *et al*. Dry eyes in patients with diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*, 2021;15:184-186.
12. ZOU X, LU L, XU Y *et al*. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol*, 2018;18:117.

## I Revues générales

13. ANSARI AS, DE LUSIGNAN S, ARROWSMITH B *et al.* Association between diabetes, level of glycemic control, and eye infection: a cohort study. *Diabetes Care*, 2017; 40:e30-e31.
14. BAUDIN F, BENZENINE E, MARIET AS *et al.* Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1352-1358.
15. ZHAO D, CHO J, KIM MH *et al.* Diabetes, fasting glucose and the risk of glaucoma. A meta analysis. *Ophthalmology*, 2015;122:72-78.
16. JUNG Y, HAN K, PARK HL *et al.* Type 2 diabetes mellitus and risk of open-angle glaucoma development in Koreans: An 11-year nationwide propensity-score-matched study. *Diabetes Metab*, 2018;44:328-332.
17. RIM TH, LEE SY, BAE HW *et al.* Increased risk of open-angle glaucoma among patients with diabetes mellitus: a 10-year follow-up nationwide cohort study. *Acta Ophthalmol*, 2018; 96:e1025-e1030.
18. LIN HC, STEIN JD, NAN B *et al.* Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:915-923.
19. CHEN HY, LIN CL. Comparison of medical comorbidity between patients with primary angle-closure glaucoma and a control cohort: a population-based study from Taiwan. *BMJ Open*, 2019; 9:e024209.
20. SIVALINGAM A, BROWN GC, MAGARGAL LE *et al.* The ocular ischemic syndrome II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol*, 1989;13:187-191.
21. BIOUSSE V, NEWMAN NJ. Ischemic optic neuropathies. *N Eng J Med*, 2015;372: 2428-2436.
22. CHEN T, SONG D, SHAN G *et al.* The association between diabetes mellitus and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8:e76653.
23. BAYRAKTAR Z, ALACALI N, BAYRAKTAR S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. *Retina*, 2002;22:752-758.
24. OSTRI C. Intraocular surgery in a large diabetes patient population: risk factors and surgical results. *Acta Ophthalmol*, 2014;92:1-13.
25. GRECO D, GAMBINA F, MAGGIO F. Ophthalmoplegia in diabetes mellitus: a retrospective study. *Acta Diabetol*, 2009;46:23-26.
26. PATEL SV, HOLMES JM, HODGE DO *et al.* Diabetes and hypertension in isolated sixth nerve palsy. A population-based study. *Ophthalmology*, 2005;112: 760-763.
27. WANG Y, WU S, WEN F *et al.* Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine*, 2020;99:e19319.
28. SANTIAGO JG, WALIA S, SUN JK *et al.* Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central vein occlusion. *Eye*, 2014;28:259-268.
29. KOH YY, LAI CC, WU WC *et al.* Baseline clinical features predict visual outcome in young patients with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:1367-1377.
30. CHANG YS, HO CH, CHU CC *et al.* Risk of retinal artery occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort study. *PLoS One*, 2018;13:e0201627.
31. SHAN HE, CHANG FL, LIN HZ *et al.* The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan. *Diabetes Care*, 2018;41:2202-2211.
32. CHAKRAVARTHY U, BAILEY CC, SCANLON PH *et al.* Progression from early/intermediate to advanced forms of age-related macular degeneration in a large UK cohort: rates and risk factors. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:662-672.
33. BIKBOV MM, ZAINULLIN RM, GILMANSHIN TR *et al.* Prevalence and associated factors of age-related macular degeneration in a russian population: the ural eye and medical study. *Am J Ophthalmol*, 2020; 210:146-157.
34. CHEN YY, SHEN YC, LAI YJ *et al.* Association between metformin and a lower risk of age-related macular degeneration in patients with type 2 diabetes. *J Ophthalmol*, 2019;2019:1649156.
35. BROWN EE, BALL JD, CHEN Z *et al.* The common antidiabetic drug metformin reduces odds of developing age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:1470-1477.
36. BARRETT TG, BUNDEY SE, MACLEOD AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*, 1995; 346:1458-1463.
37. ZMYSLOWSKA A, FENDLER W, NIWALD A *et al.* Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with Wolfram syndrome. *Diabetes Care*, 2015;38: e36-e37.
38. GUILLAUSSEAU PJ, MASSIN P, DUBOIS-LAForge D *et al.* Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med*, 2001;134: 721-728.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des activités de conseils et/ou des conférences sur invitation pour les laboratoires Allergan, Lilly, Lifescan, Novartis et la société Optic 2000.